

AP20 Rec'd PCT/PTO 17 MAY 2006

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V.
Hansastraße 27 c, 80686 München

Schichtmaterial

Die Erfindung betrifft ein antimikrobielles und vorzugsweise nicht zytotoxisches Schichtmaterial und Verwendungen dieses Schichtmaterials.

Es besteht ein unablässiger Bedarf in vielfältigen Anwendungsgebieten, die
5 Ansiedlung, die Vermehrung und das Überleben von Mikroorganismen, insbesondere Prokaryonten und Pilzen, zu steuern. Insbesondere ist es vielfach gewünscht, die Konzentration von Mikroorganismen auf einer bestimmten Fläche zu begrenzen oder diese Fläche gänzlich von Mikroorganismen - gegebenenfalls Mikroorganismen einer bestimmten Art
10 oder Gattung - freizuhalten. Dieses Ziel wird insbesondere in im weitesten Sinne medizinischen, medizintechnischen oder hygienetechnischen Anwendungen angestrebt. Herkömmlicherweise werden deshalb beispielsweise im Bereich von Medizin- und Hygieneprodukten antimikrobiell wirksame Werkstoffe und Beschichtungen verwendet, beispielsweise

silberbeschichtete Fäden für die Chirurgie (siehe S. Silver, FEMS Microbiology Reviews (2003): 341 bis 353) oder kupferhaltige Antifoulinglacke. Als besonders wirksam haben sich dabei breitbandig wirksame Biozide und hierbei insbesondere anorganische Biozide wie beispielsweise Silber und dessen Ionen erwiesen. Das mit dem Biozid behandelte Material setzt dabei
5 im Laufe der Zeit das in ihm enthaltene Biozid frei und verringert oder verhindert vollständig die Ansiedlung oder Vermehrung von Mikroorganismen auf dem Material selbst, aber auch in seiner Umgebung.

Dabei ist häufig problematisch, dass die herkömmlichen antimikrobiell
10 wirksamen Materialien anfänglich eine hohe Biozid-Konzentration freisetzen, so dass die Konzentration des freigesetzten Biozids nicht nur auf die zu bekämpfenden Mikroorganismen, sondern ungewollt auch auf höhere Zellen toxisch wirkt. Dies ist insbesondere bei Medizinprodukten wie Wundauflagen, Kathetern, Kontaktlinsen und Implantaten störend, da ein so behandeltes
15 Medizinprodukt die Wundheilung verzögern und Gewebereizungen und Allergien hervorrufen kann. Entsprechende Nachteile treten auch bei Biozid-freisetzenden Hygieneprodukten wie beispielsweise Binden, Tampons oder Windeln sowie bei der Herstellung und Verarbeitung von Lebensmitteln auf, insbesondere im Zusammenhang mit Biozid-freisetzenden Verpackungen
20 sowie Biozid-freisetzenden Bauteilen zum Herstellen oder Verarbeiten von Lebensmitteln. Darüber hinaus wird die antimikrobielle Wirkung durch Auslaugung des mit dem bioziden Wirkstoff versehenen Materials rasch erschöpft. Im übrigen ist bei herkömmlichen Beschichtungen nachteilig, dass diese bei einer Beschädigung beispielsweise durch Abrieb, wie sie auch bei
25 bestimmungsgemäßigem Gebrauch der entsprechend beschichteten Gegenstände auftreten kann, oft zumindest lokal eine sehr hohe Menge Biozid freisetzen können.

Zum Beheben dieser Nachteile wird gemäß der WO 03/024494 ein antimikrobieller Kleb- und Beschichtungsstoff vorgeschlagen, der metallische
30 Silber-Partikel mit einem Gehalt von weniger als 5 ppm an Silber-, Natrium- und Kalium-Ionen enthält, wobei es sich bei dem Kleb- und Beschichtungsstoff

um ein synthetisch hergestelltes Material auf organischer Basis handelt, das im Allgemeinen nach der Verarbeitung aushärtet. Die Silber-Partikel sind dabei gleichmäßig im Kleb- und Beschichtungsstoff verteilt. Insbesondere soll der Kleb- und Beschichtungsstoff ein Lack oder Klebstoff insbesondere auf
5 duro- oder thermoplastischer Basis sein. Nachteilig hieran ist jedoch, dass die Metallionenfreisetzungsrates nur schwer steuer- oder einstellbar ist.

Aus der US 2002/0006887 A1 ist ein mit einem antimikrobiellen Wirkstoff versehener Wischer bekannt. Zum Verzögern der Abgabe des antimikrobiellen Wirkstoffs ist der Wischer mit einer Polyethylen-Vinylacetatschicht versehen,
10 wobei der antimikrobielle Wirkstoff Calciumhypochlorit in der Beschichtung ganz oder teilweise verkapselt ist. Die freigesetzten Wirkstoffmengen sind dabei jedoch viel zu hoch, um eine zytotoxische Wirkung ausschließen zu können. Die Anwendung einer Beschichtung wie in diesem Dokument beschrieben ist daher nur für einen Wischer sinnvoll, nicht jedoch allgemein
15 für medizinische Produkte, und insbesondere nicht für implantierbare Produkte.

Aus der WO 00/60297 ist ein mit einem antimikrobiellen Wirkstoff versehenes Rohr bekannt. Dieses enthält jedoch ebenfalls keine Transprotkontrollschicht, die frei von Partikeln des antimikrobiellen Wirkstoffs ist. Der Wirkstoff kommt
20 somit immer unmittelbar in Kontakt mit der Oberfläche des Rohres und kann somit auch in zytotoxischen Konzentrationen abgegeben werden.

Es war deshalb eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein möglichst einfach und kostengünstig herstellbares Schichtmaterial anzugeben, das antimikrobielle Eigenschaften besitzt, jedoch nicht zytotoxisch sein sollte.
25 Dabei ist ein Schichtmaterial antimikrobiell, wenn es die Vermehrung von *Staphylococcus epidermidis* zumindest zehn Stunden lang hemmt, gemessen wie beschrieben in DE 197 58 598 A1. Dabei wird bestimmt, ob Bakterien beispielsweise der vorgenannten Art auf der Oberfläche des Schichtmaterials im Vergleich zu einer biozidfreien Kontrollprobe nur noch weniger als 0,1%
30 and Tochterzellen innerhalb von 18 h produzieren können. Ein Schichtmaterial

ist ferner zytotoxisch, wenn es eine zytotoxische Wirkung wie in DIN-ISO 10993-5 beschrieben aufweist. Das Schichtmaterial sollte zudem eine möglichst langanhaltende antimikrobielle und nicht zytotoxische Wirkung besitzen. Es sollte möglichst universell einsetzbar sein, beispielsweise auf Vliesstoffen, Folien, Kunststoffen, Metallen und Materialkombinationen, und die Herstellung auch dünner Beschichtungen insbesondere von 40 bis 200 nm Dicke ermöglichen. Das Schichtmaterial sollte zudem möglichst wenig Biozid enthalten. Die Oberflächeneigenschaften des Schichtmaterials sollten über einen möglichst weiten Bereich einstellbar sein. Das Schichtmaterial sollte zudem eine möglichst gute Haftung auf einem zu beschichtenden Substrat besitzen, es sollte möglichst transparent, lebensmittelbeständig und hydrolysestabil sein und einstellbare Sperrschichteigenschaften besitzen.

Erfindungsgemäß wird deshalb ein antimikrobielles und nicht zytotoxisches Schichtmaterial vorgeschlagen, umfassend

- a) eine Biozid-Schicht mit einem bioziden Wirkstoff und
 - b) eine die Biozid-Schicht bedeckende Transportkontrollschicht mit einer Dicke und einer Porosität, die eingestellt sind, um den bioziden Wirkstoff aus der Biozid-Schicht durch die Transportkontrollschicht hindurch in einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Menge abzugeben.
- Gegenüber herkömmlichen antimikrobiellen Materialien ermöglicht es das erfindungsgemäße Schichtmaterial, gleichzeitig eine hohe Biozid-Konzentration im Schichtmaterial selbst vorzusehen, die normalerweise zytotoxisch wirken würde, wobei die Gesamtmenge an Biozid vorteilhaft gering bleiben kann. Die Biozid-Schicht bildet gleichsam ein Depot des bioziden Wirkstoffs, um eine langanhaltende Abgabe des bioziden Wirkstoffs zu ermöglichen. Durch Vorsehen der Transportkontrollschicht die Konzentration des aus der Biozid-Schicht durch die Transportkontrollschicht hindurch abgegebenen bioziden Wirkstoffs zu begrenzen, so dass dieser nicht mehr zytotoxisch, gleichzeitig jedoch auch noch immer antimikrobiell wirkt. Die

Transportkontrollschicht kann somit eine steuernde und regulierende Funktion besitzen. Darüber hinaus kann die Transportkontrollschicht einen direkten Kontakt der Umgebung mit der Biozid-Schicht verhindern. Dadurch wird die Haltbarkeit des Schichtmaterials verbessert, da beispielsweise der korrosive
5 Angriff von Körperflüssigkeiten oder Lebensmitteln (insbesondere Säfte) wirkungsvoll unterbunden oder eingeschränkt werden kann. Die Transportkontrollschicht kann auf beiden Seiten oder nur auf einer Seite der Biozid-Schicht angeordnet sein. Letzteres ist insbesondere dann bevorzugt, wenn das erfindungsgemäße Schichtmaterial eine Beschichtung auf einem
10 festen Körper bildet. In einem solchen Fall kann der mit dem erfindungsgemäßen Schichtmaterial beschichtete Körper die nicht von der Transportkontrollschicht bedeckte Seite der Biozid-Schicht bedecken.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein biozider Wirkstoff jede Substanz, die eine antimikrobielle Wirkung im oben beschriebenen Sinne entfalten kann
15 (biozider Wirkstoff im engeren Sinne). Zu den bioziden Wirkstoffen werden auch solche Stoffe gezählt, die durch Umwandlung den bioziden Wirkstoff im engeren Sinne in der Umgebung hervorbringen, in der ein jeweiliges Schichtmaterial bestimmungsgemäß verwendet werden soll. Ist beispielsweise der biozide Wirkstoff im engeren Sinne ein Metallion, insbesondere ein Silber-,
20 Kupfer- und/oder Zink-Kation, so sind auch metallisches Silber, Kupfer bzw. Zink und Legierungen, Komplexe und andere Substanzen biozide Wirkstoffe, aus denen die genannten Kationen in einem geeigneten Umfeld freigesetzt werden können, beispielsweise im Bereich einer Wunde. Metallische Biozide sind erfindungsgemäß bevorzugt.

25 Der Fachmann versteht, dass ein erfindungsgemäßes Schichtmaterial auch gegen andere Mikroorganismen und nicht oder nicht nur gegen *Staphylococcus epidemidis* antimikrobiell wirksam sein kann. Die antimikrobielle Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Schichtmaterials im Hinblick auf andere Mikroorganismen wird entsprechend der DE 197 58 598
30 A1 mit dem jeweils zu untersuchenden Mikroorganismus anstelle von *Staphylococcus epidermidis* durchgeführt. Besonders bevorzugt sind solche

erfindungsgemäßen Schichtmaterialien, die, ohne zytotoxisch zu sein, antimikrobiell wirksam sind gegen einen oder mehrere der Mikroorganismen der Gruppe *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Candida*, *Listeria*. Das
5 erfindungsgemäße Schichtmaterial kann zudem eine antivirale Wirkung besitzen.

Die Transportkontrollschicht des erfindungsgemäßen Schichtmaterials ist vorzugsweise so ausgebildet, dass sie eine Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff (O_2) im Bereich von 100 bis 1000 ($cm^3 \text{ bar}$) / (Tag m^2) aufweist, vorzugsweise
10 600 bis 700 ($cm^3 \text{ bar}$) / (Tag m^2). Solche Transportkontrollschichten können besonders zweckmäßig durch Vakuumaufdampfprozesse oder Plasmapolymersation erzeugt werden. Anhand des soeben beschriebenen Gasdurchlässigkeitskriteriums kann der Fachmann unter Durchführung üblicher Routineversuche geeignete Ausgangsmaterialien und Parameter für
15 die Herstellung einer entsprechenden Transportkontrollschicht ermitteln. Besonders bevorzugte Transportkontrollschichten sind im weiteren Verlauf dieser Beschreibung und in den Beispielen angegeben.

Durch die oben genannten vakuumgestützten Dünnschichtverfahren, insbesondere Sputtern und Plasmapolymersation, können auf vorteilhaft
20 einfache Weise die Adhäsionseigenschaften, Hydrolysestabilität und Oberflächenenergie der erfindungsgemäßen Schichtmaterialien leicht eingestellt werden. Außerdem sind derart hergestellte Transportkontrollschichten transparent und können auf weitgehend beliebigen Substraten aufgetragen werden. Dabei bestehen keine praktisch relevanten
25 Einschränkungen hinsichtlich der Verarbeitungstemperatur.

Bei vakuumgestützten Dünnschichtverfahren, insbesondere Sputtern und Plasmapolymersation, wird die Hydrophilie des Schichtmaterials vorzugsweise dadurch beeinflusst, dass der Sauerstoffgehalt der für das Herstellen der Beschichtung gewählten Atmosphäre hoch gewählt wird. Bei
30 einem O_2 -Anteil von bis zu 95%, 0,07 mbar Arbeitsatmosphärendruck

- (Restlicher Anteil der Arbeitsatmosphäre: HMDSO), Plasmaleistung 2500 W, Reaktorvolumen 400 l, wird ein vorteilhaft stark hydrophobes Schichtmaterial erreicht (s. Beispiele). Erfindungsgemäße hydrophile Schichtmaterialien können bevorzugt erhalten werden bei einem O₂-Anteil von 40 bis 95% (Rest der Arbeitsatmosphäre: HMDSO), wobei ein Schichtmaterial im allgemeinen um so hydrophober sein wird, je höher der O₂-Anteil der Arbeitsatmosphäre gewählt wird. So kann auf vorteilhaft einfache Weise auch die Diffusionsrate von Silberionen aus der Transportkontrollschicht beeinflusst werden; die Diffusionsrate ist im allgemeinen höher, je hydrophiler das Schichtmaterial ist.
- 10 Ergänzend oder alternativ dazu kann ein hydrophilés Schichtmaterial erfindungsgemäß durch ein vakuumgestütztes Dünnschichtverfahren hergestellt werden, bei dem nach dem Herstellen einer Transportkontrollschicht das Schichtmaterial in einer reinen Sauerstoffatmosphäre bei einem Arbeitsatmosphärendruck von 0,02 bis 15 0,04 mbar, vorzugsweise 0,06 mbar, und einer Plasmaleistung von 500 bis 2000 W, vorzugsweise 1000 W, in einem 400 l-Reaktor behandelt wird.

Hydrophobe Schichtmaterialien können erfindungsgemäß hergestellt werden durch ein vakuumgestütztes Dünnschichtverfahren mit einer Arbeitsatmosphäre aus Wasserstoff und Hexafluorethan (C₂F₆), 20 gegebenenfalls mit einem Nachaktivierungsschritt. Das Verhältnis von Wasserstoff zu Hexafluorethan beträgt 2:1 bis 4:1, vorzugsweise 3:1, bei einer Plasmaleistung von 400 W und einem Reaktorvolumen von 400 l.

Der Fachmann kann die obigen Angaben leicht an andere Plasmaleistungen und andere Reaktorvolumina anpassen, sollte dies gewünscht sein.

- 25 Durch die oben beschriebenen Herstellverfahren wird auch die Oberflächenenergie des erfindungsgemäßen Schichtmaterials beeinflusst, insbesondere kann die Oberflächenenergie frei gewählt werden im Bereich von 10 bis 105 mN/m. Je höher die Oberflächenenergie, desto geringer ist die Adhäsionsneigung von Staphylococcus epidermidis und anderen

Mikroorganismen. Durch das erfindungsgemäße Einstellen der Oberflächenenergie wird daher die antimikrobielle Wirkung der erfindungsgemäßen Schichtmaterialien vorteilhaft einfach steuerbar. Ferner wird es möglich, zielgerichtet die Adhäsion Gram-positiver und/oder Gram-
5 negativer Mikroorganismen einzustellen. Zusätzlich wird eine hohe Biokompatibilität durch eine silikatähnliche Struktur erreichbar.

Besonderes bevorzugt sind solche erfindungsgemäßen Schichtmaterialien, bei denen der biozide Wirkstoff ein anorganisches Biozid ist. Solche bioziden Wirkstoffe sind gewöhnlich preiswert, leicht erhältlich und leicht zu
10 verarbeiten. Der biozide Wirkstoff kann durch verschiedene Verfahren vorgelegt werden, insbesondere kann er auf einer Oberfläche aufgebracht werden, die mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial beschichtet werden soll. Zum Aufbringen eines anorganischen bioziden Wirkstoffs besonders geeignet sind Vakuumverdampfen, Sputtern und chemical vapor
15 deposition.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Schichtmaterials ist der biozide Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Silber, Kupfer und Zink, deren Ionen und deren Metallkomplexe oder eine Mischung oder Legierung dieser Elemente. Diese
20 bioziden Wirkstoffe wirken gegen eine Vielzahl verschiedener Mikroorganismen und greifen auf zahlreiche Weisen in deren Stoffwechsel ein. Dementsprechend kommt es bei Verwendung dieser bioziden Wirkstoffe seltener zur Resistenzbildung bei Bakterien als bei Verwendung spezifisch wirkender organischer Biozide, insbesondere Antibiotika.

25 Als besonders vorteilhaft hat sich dabei ein solches erfindungsgemäßes Schichtmaterial herausgestellt, bei dem der biozide Wirkstoff Silber, ein Silber-Kation oder ein Silber- bzw. Silberkation-freisetzender Komplex oder eine solche Legierung ist. Insbesondere metallisches Silber ist leicht verarbeitbar und in hoher Qualität zu einem verhältnismäßig geringem Preis erhältlich, so

dass auch das erfindungsgemäße Schichtmaterial wiederum verhältnismäßig preiswert hergestellt werden kann.

Zweckmäßigerweise liegt der biozide Wirkstoff im erfindungsgemäßen Schichtmaterial in körniger Form vor, wobei eine mittlere Korngröße der Primärpartikel von 5 bis 100 nm bevorzugt ist. Solche feinen Pulver biozider Wirkstoffe lassen sich insbesondere für anorganische Biozide, und hierbei insbesondere für Silber, aber auch für Kupfer und Zink, sowie Mischungen, Komplexe und Legierungen der drei genannten Metalle leicht herstellen. Aufgrund der geringen mittleren Korngröße besitzt der biozide Wirkstoff eine hohe spezifische Oberfläche, so dass er insbesondere durch Diffusion gut aus der Biozid-Schicht heraus abgegeben werden kann. Ferner ist vorteilhaft, dass aufgrund der hohen spezifischen Oberfläche eine chemische Inaktivierung des körnigen Wirkstoffs, wie sie beispielsweise in Wundumgebungen gelegentlich zu besorgen ist, gewöhnlich nur einen Teil der Oberfläche betrifft, so dass eine Abgabe des bioziden Wirkstoff aus der Biozid-Schicht heraus auch unter widrigen Bedingungen ermöglicht wird. Als besonders vorteilhaft haben sich solche erfindungsgemäßen Schichtmaterialien erwiesen, bei denen die mittlere Korngröße des bioziden Wirkstoffs 5 bis 50 nm, vorzugsweise 5 bis 20 nm. Wenn der biozide Wirkstoff Silber oder eine Silber-Legierung ist, so spricht man bei diesen Korngrößenverteilungen auch von nanoskaligem (nano scale) Silber bzw. einer nanoskaligen Silber-Legierung.

Die Biozid-Schicht kann, je nach Anwendungsbereich, eine Dicke von zumindest 1 nm, und vorzugsweise nicht mehr als 1 mm besitzen. Bei Verwendung körniger biozider Wirkstoffe ist die Biozid-Schicht zumindest so dick wie der körnige Wirkstoff. Vorzugsweise beträgt die Dicke der Biozid-Schicht zumindest 5 nm bis 100 nm, wobei besonders Schichtdicken von 10 nm bis 50 nm bevorzugt werden, insbesondere wenn der biozide Wirkstoff Silber, Kupfer und/oder Zink bzw. deren Ionen, Metallkomplexe oder eine Mischung oder Legierung dieser Elemente ist. Es hat sich gezeigt, dass in einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial bereits derartig geringe Schichtdicken eines bioziden Wirkstoffs (insbesondere eines bioziden

Wirkstoffs enthaltend nanoskaliges Silber) ausreichend sind, um eine antimikrobielle, nicht zytotoxische Wirkung dauerhaft erreichen zu können.

Dabei wird die Biozid-Schicht vorzugsweise nicht vollflächig auf das mit dem Schichtmaterial versehene Substrat aufgebracht, sondern bedeckt nur einen
5 Teil dieses Substrats. Die Transportkontrollschicht steht dann örtlich begrenzt unmittelbar in Kontakt mit dem Substrat und haftet daher besonders gut auf dem Substrat. Dieser verbesserte Haftung der Transportkontrollschicht verbessert zudem die Haftung eines körnigen bioziden Wirkstoffs wie beispielsweise Silberpartikel, insbesondere nanoskaliges Silber.

10 Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Schichtmaterials eignen sich vakuumgestützte Verfahren sehr gut, insbesondere wenn die Herstellung sehr dünner Schichten erforderlich ist. Die Biozid-Schicht wird dann besonders bevorzugt über einen Sputter- oder einen Aufdampfprozess hergestellt, da hier metallische Biozide direkt auf dem Substrat abgeschieden werden
15 können, ohne dass ein chemischer Prozess abläuft. Im Vergleich hierzu wird bei Imprägnierungs- oder Sol-Gel-Methoden ein Metallsalz verwendet, dass im oder auf dem Substrat zum Metall reduziert wird. Es ist gerade dieser Reduktionsprozess, der häufig nicht vollständig abläuft und somit die Herstellung schwer reproduzierbar macht. Zudem entstehen bei der
20 Herstellung herkömmlicher Beschichtungen, insbesondere mit Sol-Gel-Methoden, Rückstände, die aufwendig abgewaschen und entsorgt werden müssen. Derartige Rückstände können mit erfindungsgemäß durch vakuumgestützte Dünnschichtverfahren hergestellten Schichtmaterialien vermieden werden.

25 Ferner ist ein erfindungsgemäßes Schichtmaterial bevorzugt, bei der die Biozid-Schicht ferner umfasst: Gold, Platin, Palladium, Iridium, Zinn, Antimon, deren Ionen, deren Metallkomplexe, oder eine Mischung oder Legierung des bioziden Wirkstoffs mit einem oder mehreren dieser Elemente. Der Zusatz der genannten Elemente zum bioziden Wirkstoff erhöht und/oder verlängert die
30 antimikrobielle Wirksamkeit. Die genannten Elemente liegen vorzugsweise in

kationischer Form gebunden in Ionenaustauschern, in Form eines Komplexes oder als Salz, vorzugsweise einer polymeren Carbonsäure, vor.

Darüber hinaus ist ein erfindungsgemäßes Schichtmaterial bevorzugt, bei dem die Transportkontrollschicht ein Grundmaterial besitzt, das ausgewählt ist aus
5 der Gruppe bestehend aus

- a) einem organischen Grundmaterial, insbesondere einem Plasmapolymer, einem Sol-Gel, einem Lack, und einem silikonisierten Grundmaterial, oder
- b) einem anorganischen Grundmaterial, insbesondere SiO_2 und SiC , einem
10 Metalloxid, insbesondere TiO_2 und Al_2O_3 , und einem nicht-bioziden Metall, insbesondere Titan oder medizinischem Edelstahl.

Es versteht sich dabei, dass das Grundmaterial eine Dicke und Porosität besitzt, um eine Abgabe des bioziden Wirkstoffs durch die Transportkontrollschicht hindurch in einer Konzentration zu ermöglichen, bei
15 der der so abgegebene biozide Wirkstoff antimikrobiell und nicht zytotoxisch wirken kann. Hierbei ist besonders bevorzugt, wenn das Grundmaterial mikroporös ist. Insbesondere zum Herstellen dünner Schichten ist es bevorzugt, die Transportkontrollschicht durch Plasma-Polymerisationsverfahren oder durch Aufspütern herzustellen. Auf diese
20 Weise können sehr dünne Transportkontrollschichten hergestellt werden, durch die biozide Wirkstoffe, wie beispielsweise atomares oder kationisches Silber diffundieren und dem Schichtmaterial seine antimikrobielle, nicht zytotoxische Wirkung verleihen können.

Die Transportkontrollschicht wird vorzugsweise so hergestellt, dass ihre
25 Schichtdicke, Dichte, ihr Feuchtigkeitsaufnahmevermögen, ihre Diffusionsdichtigkeit gegen Wasserdampf, ihre chemische Zusammensetzung und ihre Vernetzungsstruktur eine Abgabe des bioziden Wirkstoffs durch die Transportkontrollschicht hindurch ermöglicht, so dass der so abgegebene

biozide Wirkstoff antimikrobiell und nicht zytotoxisch wirken kann. Dient beispielsweise eine gesputterte oder plasmapolymere Schicht als Transportkontrollschicht, so ist diese vorzugsweise stark vernetzt und besitzt eine hohe Diffusionsdichtigkeit gegen Wasserdampf und andere Gase oder Dämpfe sowie ein geringes Feuchtigkeitsaufnahmevermögen. Eine derartige Transportkontrollschicht benötigt nur eine sehr geringe Schichtdicke, um noch eine ausreichende antimikrobielle, aber noch nicht zytotoxische Wirksamkeit des bioziden Wirkstoffs zu gewährleisten.

Die Transportkontrollschicht ist vorzugsweise so gewählt, dass eine möglichst niedrige Bakterienadhäsion stattfindet. Dies kann z.B. durch die Einstellung der Oberflächenenergie in Abhängigkeit der untersuchten Bakterienart erreicht werden. Die Oberflächenenergie wird über die Schichtabscheidungsparameter wie in Beispiel 7 angegeben eingestellt. Die quantitative Messung der Bakterienadhäsion wird mittels der in DE 197 51 581 C2 beschriebenen Methode durchgeführt. Dadurch können die Schichteigenschaften in Bezug auf Biokompatibilität (insbesondere nicht zytotoxische Eigenschaften) bei möglichst niedrigem Biozidanteil optimiert werden.

Die erfindungsgemäße Transportkontrollschicht ermöglicht daher, sowohl die Zytotoxizität als auch Oberflächeneigenschaften wie Bakterienadhäsion und Adhäsion von Biomolekülen und Zellen eines vorgewählten Gewebetyps zielgerichtet zu fördern oder zu unterdrücken.

Besonders bevorzugt ist ein solches erfindungsgemäßes Schichtmaterial, bei dem die Transportkontrollschicht einen Siliciumanteil von 20 bis 60 %, vorzugsweise von 20 bis 33 %, einen Kohlenstoffanteil von bis zu 50%, insbesondere von 10 bis 30 %, und einen Sauerstoffanteil von 25 bis 66%, insbesondere auch von 30 bis 50 % besitzt. Es versteht sich dabei, dass die Anteile so aufeinander abgestimmt sein müssen, dass sie insgesamt nicht mehr als 100 % ergeben. Die Anteile werden dabei durch X-ray Photoelectron-Spektroskopie (XPS) ermittelt; dabei bleiben Elemente bei der Bestimmung des Silicium-, Kohlenstoff- und Sauerstoffanteils außer Betracht,

die beispielsweise wie Wasserstoff nicht durch XPS-Analyse bestimmt werden können. Es können also neben Silicium, Kohlenstoff und Sauerstoff noch weitere Elemente in der Transportkontrollschicht vorhanden sein (nämlich solche, die durch XPS nicht nachgewiesen werden können), ohne dass diese
5 weiteren Elemente bei der Bestimmung des Silicium-, Kohlenstoff- und Sauerstoffanteils berücksichtigt würden. Der Silicium-, Kohlenstoff- und Sauerstoffanteil wird in Atomprozent bzw. Molprozent der durch XPS-Analyse nachweisbaren Elemente angegeben.

Die Transportkontrollschicht eines erfindungsgemäßen Schichtmaterials hat
10 vorzugsweise eine mittlere Dicke von 5 nm bis 500 nm. Insbesondere bei Verwendung einer plasmapolymeren Transportkontrollschicht ist es jedoch bevorzugt, wenn die Transportkontrollschicht eine Dicke von 5 bis 200 nm, besonders bevorzugt jedoch nicht mehr als 100 nm, vorzugsweise 10 bis 100 nm besitzt. Bei diesen Schichtdicken lassen sich insbesondere mit durch
15 Plasmapolymerisation hergestellte Transportkontrollschichten hervorragende antimikrobielle und nicht zytotoxische Schichtmaterialien herstellen. Gleichzeitig sind diese Transportkontrollschichten sehr dünn, so dass sie optisch kaum auffallen oder sogar transparent sein können.

Besonders bevorzugt ist es, das erfindungsgemäße Schichtmaterial mit einer
20 durch Sputtern oder Plasmapolymerisation herstellbaren Transportkontrollschicht zu versehen. Bei dieser Herstellungsart kann eine besonders gute Beschichtung auch komplex geformter Körper erreicht werden; insbesondere können feinporige Körper, insbesondere Vliesstoffe, sicher mit einer Transportkontrollschicht versehen werden, wobei deren
25 Beweglichkeit, Durchlässigkeit und Atmungsaktivität erhalten bleiben. Zudem ermöglicht das Sputtern und die Plasmapolymerisation die Beschichtung von Substraten, die in Dickschichtverfahren nur mit erheblichen Nachteilen zu beschichten sind; hierzu gehören insbesondere Knochennägel und andere Knochenimplantate. Bei diesen Substraten kann es bei einer herkömmlichen
30 Beschichtung insbesondere passieren, dass die Beschichtung bei der weiteren Verarbeitung des Substrats, insbesondere beim Einbau in einen

Knochen, abgeschoben wird und einen lokalen Wulst bildet; in diesem Fall wäre die Freisetzungsrates des bioziden Wirkstoffs nicht mehr über den gesamten Substratkörper einheitlich und steuerbar. Insbesondere könnte es zur Freisetzung des bioziden Wirkstoffs in einer zytotoxischen Konzentration kommen, wodurch insbesondere Heilungsprozesse verzögert oder verhindert werden könnten. Über Plasmapolymersation sind mit den erfindungsgemäßen Schichtmaterialien auch Transportkontroll-Gradientschichten herstellbar, deren Oberflächeneigenschaften (insbesondere hydrophil, hydrophob, antihaftend und transparent, dazu unten mehr) in vorgewählter Weise von Ort zu Ort unterschiedlich sein können. Zudem kann der Schichtaufbau beim Sputtern oder während der Plasmapolymersation zum Beispiel ellipsometrisch während der Abscheidung verfolgt werden, um die Reproduzierbarkeit des Schichtaufbaus zu sichern. Dieselbe Kontrolle kann auch während der Abscheidung des Biozids mit einem Sputter- oder Aufdampfverfahren erfolgen.

Ferner sind dünne (vorzugsweise bis zu 100 nm, s.o.) erfindungsgemäße Schichtmaterialien bevorzugt. Diese Schichtmaterialien besitzen vorteilhafte Siegeleigenschaften, wodurch ihre Verwendung als Beschichtung für Verpackungen im Lebensmittel- und Medizinalbereich möglich wird.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Biozid-Schicht und Transportkontrollschicht beide gemeinsame Grundmaterialien besitzen. Auf diese Weise ist es insbesondere möglich, zunächst einen bioziden Wirkstoff (insbesondere Silber, Kupfer und/oder Zink) in vorzugsweise nanoskaliger Form vorzulegen und anschließend durch Auftragen des Grundmaterials der Transportkontrollschicht in einem einzigen weiteren Arbeitsschritt das erfindungsgemäße Schichtmaterial herzustellen und dabei den bioziden Wirkstoff in diesem Schichtmaterial einzubetten.

Das Grundmaterial der Transportkontrollschicht kann ferner so ausgewählt werden, dass die Transportkontrollschicht außer der Eigenschaft, die Abgabe des bioziden Wirkstoffs durch die Transportkontrollschicht hindurch zu

ermöglichen, weitere und vorteilhafte Eigenschaften besitzt. Insbesondere kann die Transportkontrollschicht durch geeignete Wahl des Grundmaterials oder durch weitere Maßnahmen transparent, hydrophil, hydrophob, oleophob und/oder (auch für Bakterien) nicht-haftend sein. Besonders bevorzugt sind

5 hydrophile Transportkontrollschichten für die unten näher beschriebenen medizinischen Produkte wie beispielsweise Wundauflagen. Mit dem erfindungsgemäßen Schichtmaterial versehene medizinische Produkte sind besonders geeignet für eine feuchte Wundbehandlung und für verbessertes Knochenwachstum, indem sie insbesondere Infektionen vorbeugen, ohne

10 Gewebe lokal durch zu hohe Freisetzung des antimikrobiellen Wirkstoffs zu schädigen oder in seiner Heilungsgeschwindigkeit zu hemmen oder diese zu verlangsamen. Erfindungsgemäße Schichtmaterialien mit einer hydrophoberen Transportkontrollschicht wiederum sind besonders bevorzugt dort, wo es auf eine gute Abwischbarkeit und Reinigbarkeit einer Oberfläche ankommt,

15 insbesondere in der Verarbeitung von Lebensmitteln.

Die Biozid-Schicht und auch das erfindungsgemäße Schichtmaterial insgesamt können in beliebiger Form vorliegen. Insbesondere kann die Biozid-Schicht und das erfindungsgemäße Schichtmaterial eine Beschichtung auf einem festen Körper bilden, beispielsweise auf einer Faser, auf einer Metall-,

20 Kunststoff- und/oder Glas-Oberfläche. Die Biozid-Schicht und das erfindungsgemäße Schichtmaterial können aber auch eine Beschichtung auf Partikeln bilden.

Bei Verwendung von Silber (insbesondere nanoskaligem Silber) als bioziden Wirkstoff beträgt der Silbergehalt des erfindungsgemäßen Schichtmaterials

25 vorzugsweise 1 bis 100 ppm. Es sich überraschenderweise gezeigt, dass in einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial festes Silber bereits in den angegebenen Mengen eine ausreichend antimikrobielle Wirkung entfalten kann.

Erfindungsgemäß ist das zuvor beschriebene Schichtmaterial einschließlich

30 seiner Ausführungsformen verwendbar zum Herstellen einer antimikrobiellen

und nicht zytotoxischen Beschichtung auf einem festen Körper. Insbesondere ist es verwendbar zum Herstellen einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Beschichtung auf einem Medizinprodukt, insbesondere einem Katheter, einer Wundauflage, einer Kontaktlinse, einem Implantat, einem
5 medizinischen Nagel und/oder Schraube, Knochenfixationsnagel, einem medizinischen Instrument, oder auf einem Hygieneprodukt, insbesondere einer Binde, einem Tampon oder einer Windel, oder auf einer Verpackung eines Medizin- oder Hygieneproduktes, oder auf einem Bauteil zum Herstellen oder Verarbeiten von Lebensmitteln oder auf einem sonstigen Produkt, bei
10 dem es eine besondere Hygiene erforderlich ist. Wie eingangs geschildert besteht insbesondere im Bereich der Medizin- und Hygieneprodukte ein Bedarf an antimikrobiellen und gleichzeitig nicht zytotoxischen Produkten. Durch Versehen herkömmlicher Produkte mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial - beispielsweise in Form einer Beschichtung mit dem
15 Schichtmaterial - kann dieser Bedarf besonders einfach gestillt werden. Die antimikrobielle, nicht-zytotoxische und in ihrer Oberflächenenergie einstellbare Beschichtung eignet sich in besonderer Weise auch zum Beschichten von Dentalimplantaten, wobei durch die Variation der Oberflächenenergie das Einwachsverhalten (Osteointegration) des Implantates verbessert und
20 vorteilhaft einfach eingestellt werden kann.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand bevorzugter Ausführungsformen näher beschrieben. Dabei zeigen:

Figur 1: Einen Querschnitt eines antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Schichtmaterials,

25 Figur 2: Einen zeitlichen Verlauf des bakteriellen Bewuchses verschiedener Polyuretan-Oberflächen.

Beispiel 1: Herstellen eines erfindungsgemäßen Schichtmaterials

Ein festes Substrat, das mit einem erfindungsgemäßen antimikrobiellen und nicht zytotoxischem Schichtmaterial versehen werden soll, wird in einem ersten Beschichtungsschritt mit einer Schicht porösen, nanoskaligen Silbers
5 überzogen. Hierzu wird unter einer Schutzgasatmosphäre von z.B. Argon bei etwa 10 mbar Arbeitsdruck metallisches Silber verdampft. Dabei wird auf dem Substrat eine Silberschicht (Biozid-Schicht) erzeugt, die aus einzelnen oder untereinander verketteten Silberpartikeln besteht. Die mittlere Primärpartikelgröße der Silberpartikel beträgt etwa 10 bis 20 nm. Die Dicke
10 der Silberschicht (Biozid-Schicht) beträgt etwa 20 nm.

In einem zweiten Beschichtungsschritt wird eine Plasmapolymerschicht mit Hexamethyldisiloxan (HMDSO) als Precursor aufgebracht. Die Plasmapolymersation wird bei einem Arbeitsdruck von 0,07 mbar mit einem Arbeitsgas aus 95 % O₂ und 5 % HMDSO durchgeführt. Nach 45 Sekunden
15 der so durchgeführten Plasmapolymersation ist die Silberschicht mit einer 45 nm dicken und stark hydrophilen Plasmapolymerschicht (Transportkontrollschicht) versehen. Die Oberflächenenergie der Beschichtung beträgt dabei 105 mN/m.

Auf diese Weise können insbesondere Medizinprodukte wie Wundauflagen
20 und Katheter mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial beschichtet werden.

Beispiel 2: Herstellen eines erfindungsgemäßen Schichtmaterials unter Verwendung einer Haftvermittlungsschicht

Ein mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial zu versehenes Substrat
25 wird in einem ersten Bearbeitungsschritt mit einem Titandioxidfilm durch Plasmapolymersation versehen. Als Precursor wird Titanetraaisopropoxyd im Gemisch mit Sauerstoff verwendet. Die Polymerisationszeit beträgt fünf Minuten. Es entsteht eine 25 nm dicker, gut haftender TiO₂-Film.

In einem zweiten Beschichtungsschritt wird eine dünne metallische Silberschicht im Ultrahochvakuum auf den TiO₂-Film aufgedampft. Während des Aufdampfens beträgt der Prozessdruck 10⁻⁴ mbar. Die Verdampfung wird so durchgeführt, dass eine Silberschicht (Biozid-Schicht) von 10 bis 20 nm
5 Dicke auf dem TiO₂-Film abgeschieden wird.

In einem dritten Beschichtungsschritt wird ein Plasmapolymerefilm (Transportkontrollschicht) auf die Silberschicht aufgetragen. Die Plasmapolymereisation wird wie in Beispiel 1 beschrieben durchgeführt. Es entsteht eine 45 nm dicke und stark hydrophile Plasmapolymerschicht.

10 Mit dem erfindungsgemäßen Schichtmaterial sind folgende Materialien besonders gut zu versehen: Metalle, insbesondere Titan und (ggf. medizinischer). Edelstahl, Kunststoffe, insbesondere Polyurethan, und Cellulose, insbesondere Wundauflagen und Cellulosevliese.

15 Beispiel 3: Auftragen einer Transportkontrollschicht auf einen bioziden Festkörper

Auf einer massiven Kupferschicht wird durch Plasmapolymereisation wie in Beispiel 1 beschrieben ein Plasmapolymerefilm als Transportkontrollschicht abgeschieden. Im Unterschied zu Beispiel 1 wurde die Plasmabeschichtung 450 Sekunden lang durchgeführt. Die so hergestellte Transportkontrollschicht
20 besitzt eine Dicke von 100 nm. Es entsteht ein erfindungsgemäßes Schichtmaterial, wobei die Biozid-Schicht die ursprüngliche, massive Kupferschicht ist.

Beispiel 4: Untersuchen eines gemäß Beispiel 1 hergestellten erfindungsgemäßen Schichtmaterials

25 Die Oberfläche der Transportkontrollschicht besitzt laut XPS-Analyse einen Siliciumanteil von 36,6 %, einen Kohlenstoffanteil von 24 % und einen Sauerstoffanteil von 39,4 %. Der Wasserstoffanteil kann mittels XPS-Analyse

nicht bestimmt werden. Das Infrarotspektrum des Schichtmaterials zeigt noch einen geringen Anteil an Methylgruppen. Die Transportkontrollschicht ist somit zwar hauptsächlich anorganisch, besitzt jedoch noch eine geringe Konzentration organischer Gruppen.

- 5 Das Konzentrationsverhältnis zwischen Silicium und Silber des erfindungsgemäßen Schichtmaterials beträgt laut Energy-Disperse-X-ray-Analyse etwa 10:1. Bezogen auf alle chemischen Elemente (ohne Wasserstoff), die das erfindungsgemäße Schichtmaterial aufbauen, liegt der Silberanteil unter 3 Gew.-%.
- 10 Das Silber ist im erfindungsgemäßen Schichtmaterial nicht homogen verteilt. Figur 1 zeigt schematisch, dass in den vom Substrat abgewandten, äußeren 40 bis 50 nm des Schichtmaterials nur ein sehr geringer Silberanteil vorliegt. Unter dieser äußeren 40 bis 50 nm dicken Schicht (Transportkontrollschicht) befindet sich eine nanoskaliges Silber-enthaltende Schicht von ca. 20 nm
- 15 Dicke (Biozid-Schicht), die neben Silber auch die übrigen Elemente des Grundmaterials der Transportkontrollschicht enthält. Das nanoskalige Silber ist daher in das Grundmaterial der Transportkontrollschicht als Biozid-Schicht eingebettet.

- Figur 2 zeigt einen Nachweis der antimikrobiellen Wirkung einer gemäß
- 20 Beispiel 1 mit einem erfindungsgemäßen Schichtmaterial versehenen Polyurethan-Oberfläche im Vergleich zu einer unbehandelten Polyurethan-Oberfläche. Die antimikrobielle Wirkung wurde wie in der DE 197 58 598 A1 beschrieben mit *Staphylococcus epidermidis* geprüft. Figur 2 zeigt die Entwicklung der optischen Dichte und damit der Bakterienzahl über einen
- 25 Zeitraum von 24 Stunden. Die linke Teilfigur zeigt die Entwicklung eines bakteriellen Bewuchses einer unbehandelten Polyurethan-Oberfläche. Die mittlere und die rechte Teilfigur zeigen jeweils die Entwicklungen bakteriellen Bewuchses von mit unterschiedlichen erfindungsgemäßen Schichtmaterialien beschichteten Polyurethan-Oberflächen.

Es ist zu erkennen, dass auf der unbehandelten Polyurethan-Oberfläche innerhalb kürzester Zeit ein bakterielles Wachstum stattfindet, während auf dem erfindungsgemäßen Schichtmaterial innerhalb des dargestellten Zeitraums keine Vermehrung der bakteriellen Zellzahl stattfindet (rechte
5 Teilfigur), oder ein deutlich verzögertes bakterielles Wachstum stattfindet (mittlere Teilfigur). Das erfindungsgemäße Schichtmaterial ist demnach antimikrobiell. Es ist zudem gemäß DIN-ISO10993-5 nicht zytotoxisch (hierzu keine Figur).

Beispiel 5: Herstellverfahren eines weiteren erfindungsgemäßen
10 Schichtmaterials

Ein festes Substrat, das mit einem erfindungsgemäßen antimikrobiellen und nicht zytotoxischem Schichtmaterial versehen werden soll, wird in einem ersten Beschichtungsschritt mit einer Schicht porösen, nanoskaligen Silbers überzogen. Hierzu wird unter einer Schutzgasatmosphäre von z.B. Argon bei
15 etwa 10 mbar Arbeitsdruck metallisches Silber verdampft. Dabei wird auf dem Substrat eine Silberschicht (Biozid-Schicht) erzeugt, die aus einzelnen oder untereinander verketteten Silberpartikeln besteht. Die mittlere Primärpartikelgröße der Silberpartikel beträgt etwa 10 bis 20 nm. Die Dicke der Silberschicht (Biozid-Schicht) beträgt etwa 20 nm.

20 In einem zweiten Beschichtungsschritt wird eine Transportkontroll-Plasmapolymerschicht mit Hexamethyldisiloxan (HMDSO) als Precursor aufgebracht. Die Plasmapolymerisation wird in einem Reaktor mit einem Volumen von 400 l bei einem Arbeitsdruck von 0.07 mbar, mit einer Plasmaleistung von 2500 W und mit einem Arbeitsgas aus 95 % O₂ und 5 %
25 HMDSO durchgeführt. Nach 45 Sekunden der so durchgeführten Plasmapolymerisation ist die Silberschicht mit einer 45 nm dicken Plasmapolymerschicht versehen. Die antimikrobielle Wirkung führt zu einer Verschiebung des Messsignals gemäß DE 197 58 598 A1 um 35 Stunden, so dass das Schichtmaterial praktisch selbststerilisierend ist; jedoch wird die

Bakterienadhäsion im Vergleich zum unbeschichteten Polyurethan Substrat nicht gesenkt.

In einem dritten Prozessschritt wird bei einer Leistung von 1500 W, einem Sauerstofffluss von 100 sccm und bei einem Arbeitsdruck von 0.04 mbar zwei
5 Minuten lang eine Sauerstoffaktivierung durchgeführt. Die Oberflächenenergie steigt nach der Sauerstoffaktivierung auf 105 nN/m und die Bakterienadhäsion wird auf ca. 10% des Ausgangswerts gesenkt.

Beispiel 6: Herstellverfahren eines weiteren erfindungsgemäßen Schichtmaterials

10 Die Verbindung einer anti-bakteriell wirkenden und einer hämokompatiblen Transportkontrollschicht erfolgt durch die Präparation einer kupferhaltigen Fluorcarbon-Schicht. Die Biozid-Schicht wird durch einen DC-Magnetron-Sputter-Prozess unter Verwendung eines Kupfer-Targets aufgetragen. Bei einem Partialdruck des Ionisationsgases Argon von $5 \cdot 10^{-2}$ mbar entsteht auf
15 dem Substrat eine poröse Cu-Schicht. Die Transportkontrollschicht wird in einem zweiten Arbeitsschritt durch einen Plasmapolymerisationsprozess des Precursors Hexafluorethan (C_2F_6) auf die Biozid-Schicht aufgebracht. Um die Abscheiderate zu erhöhen, wird dem C_2F_6 Wasserstoff im Verhältnis 3:1 beigemischt. Bei einem Arbeitsdruck von 0.1 mbar entsteht nach einer
20 Prozesszeit von 3 min eine Fluorcarbon-Schicht mit einer Filmdicke von 55 nm und einer Oberflächenenergie von 19 mN/m. In einem letzten Arbeitsschritt wird das Kupfer der Biozid-Schicht durch einen Temperungsschritt bei 50°C in einer sauerstoffhaltigen Atmosphäre zur Kupfer(I)oxid oxidiert. Der Fluor-Anteil in der Transportkontrollschicht entspricht 54.8%, der Kohlenstoffanteil
25 42.5% und der Sauerstoffanteil 2.7%. Das Fluor selber liegt zu 1/2 als CF_2 -, zu 1/3 als CF_3 - und zu 1/6 als CF-Gruppe vor.

Beispiel 7: Herstellverfahren eines weiteren erfindungsgemäßen Schichtmaterials

Nach Beispiel 1 wird als Transportkontrollschicht ein Plasmapolymerefilm mit Hexamethyldisiloxan (HMDSO) als Precursor verwendet. Die Oberfläche
5 dieser Schicht kann in einem dritten Arbeitsschritt modifiziert werden. Durch die Abscheidung eines sehr dünnen silikon-ähnlichen Film mit HMDSO als Precursor kann die Oberflächenenergie im Bereich von 105 mN/m bis 22 mN/m beliebig eingestellt werden, ohne die anti-bakteriellen Eigenschaften maßgeblich zu beeinflussen. Über die so modifizierte Oberfläche kann das
10 Anwuchsverhalten von Bakterien aber auch anderer Zellen gesteuert werden.

Beispiel 8: Herstellverfahren eines weiteren erfindungsgemäßen Schichtmaterials

Wird beim nicht reaktiven DC-Sputtern ein Vanadium-Target eingesetzt, so lassen sich entsprechende poröse Vanadium-Filme als Biozid-Schichten
15 erzeugen. Die Dicke dieser Schicht liegt im Bereich von 50 nm. Als Transportkontrollschicht wird ein Plasmapolymerefilm auf Acrylsäure-Basis mittels Plasmapolymereisation abgeschieden. Nach einer halbstündigen Abscheidung bei einem Acrylsäurefluss von 40 sccm und einem Ar-Fluss von 200 sccm wird ein 50 nm dicker Film aufgebaut, dessen Infrarot-Spektrum
20 dem von Polyacrylsäure entspricht. Die so präparierten Schichten weisen eine hohe und langzeitstabile Oberflächenenergie von ca. 55 mN/m auf.

Beispiel 9:

Die Transportkontrollschicht muss nicht notwendigerweise durch einen Plasmapolymereisationsprozess hergestellt werden, sondern auch eine
25 reaktiver Mittelfrequenz (MF)-Sputterprozess führt zu einer einsetzbaren Schicht. Das Si-Target wird bei einem Partialdruck des Ionisationsgases Argon von $8 \cdot 10^{-4}$ mbar und bei einem Partialdruck Sauerstoff von $2 \cdot 10^{-4}$ mbar abgesputtert. Diese Schichten sind frei von Kohlenstoff und weisen eine

atomare Zusammensetzung von Si:O = 1:2 auf. Neben der Modifizierung der Oberfläche der Transportkontrollschicht lassen sich durch einen Imprägnierungsprozess z.B. Kalziumionen in die Schicht einbringen. Hierzu wird die anti-bakteriell wirkende Schicht für 24 Stunden in eine 0.01 molare

5 Kalziumhydroxidlösung getaucht. Durch einen weiteren Prozessschritt, eine so genannte „Ship-in-a-bottle“-Reaktion, lässt sich das eingelagerte Kalziumhydroxid z.B. in Kalziumchlorid, Kalziumsulfat oder Kalziumcarbonat umwandeln. Zusätzlich zu Kalziumionen können auch über eine nachträgliche Imprägnierung so genannte BMP's (Bone Morphogenetic Proteins) an der

10 Oberfläche der Beschichtung gebunden werden. Die so modifizierten Schichten erlauben ein verbessertes Anwachsen von Knochenzellen.

Ansprüche

1. Antimikrobielles und nicht zytotoxisches Schichtmaterial, umfassend
 - a) eine Biozid-Schicht mit einem bioziden Wirkstoff, und
 - b) eine die Biozid-Schicht bedeckende Transportkontrollschicht mit einer
- 5 Dicke und einer Porosität, die eingestellt sind, um den bioziden Wirkstoff aus der Biozid-Schicht durch die Transportkontrollschicht hindurch in einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Menge abzugeben.
2. Schichtmaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die
- 10 Transportkontrollschicht eine Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff (O_2) aufweist die im Bereich von 100 bis 1000 (cm^3 bar) / (Tag m^2), vorzugsweise im Bereich von 500 bis 700 (cm^3 bar) / (Tag m^2) liegt.
3. Schichtmaterial nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei der
- 15 biozide Wirkstoff ein anorganisches Biozid ist.
4. Schichtmaterial nach Anspruch 3, wobei der biozide Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Silber, Kupfer und Zink, deren Ionen und deren Metallkomplexe, oder einer Mischung oder Legierung
- 20 umfassend zwei oder mehr dieser Elemente.
5. Schichtmaterial nach einem der Ansprüche 3 oder 4, wobei der biozide Wirkstoff eine mittlere Korngröße von 5 bis 100 nm hat.
- 25 6. Schichtmaterial nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Biozid-Schicht ferner umfasst: Gold, Platin, Palladium, Iridium, Zinn, Antimon, deren Ionen, deren Metallkomplexe, oder eine Legierung des bioziden Wirkstoffs mit einem oder mehreren dieser Elemente.
- 30 7. Schichtmaterial nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Transportkontrollschicht ein Grundmaterial besitzt, dass ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- a) einem organischen Grundmaterial, insbesondere einem Plasmapolymer, einem Sol-Gel, einem Lack, und einem silikonisierten Grundmaterial, oder
- b) einem anorganischen Grundmaterial, insbesondere SiO_2 und SiC ,
5 einem Metalloxid, insbesondere TiO_2 und Al_2O_3 , und einem nichtbioziden Metall, insbesondere Titan oder medizinischem Edelstahl.
8. Schichtmaterial nach Anspruch 7, wobei die Transportkontrollschicht einen Silizium-Anteil von 20 bis 60 %, einen Kohlenstoffanteil von 10 bis 30 %
10 und einen Sauerstoffanteil von 30 bis 50 % besitzt.
9. Schichtmaterial nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Biozid-Schicht eine mittlere Dicke von 5 bis 100 nm hat.
- 15 10. Schichtmaterial nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Transportkontrollschicht eine mittlere Dicke von 5 bis 500 nm hat.
11. Verwendung eines Schichtmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zum Herstellen einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Beschichtung
20 auf einem festen Körper.
12. Verwendung eines Schichtmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zum Herstellen einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Beschichtung auf einem Medizinprodukt, insbesondere einem Katheter, einer Wundauflage,
25 einer Kontaktlinse, einem Implantat, einem medizinischen Nagel und/oder Schraube, Knochenfixationsnagel, einem Dentalimplantat, einem medizinischen Instrument, oder auf einem Hygieneprodukt, insbesondere auf einer Binde oder Windel, oder auf einer Verpackung eines Medizin- oder Hygieneproduktes, oder auf einem Bauteil zum Herstellen oder Verarbeiten
30 von Lebensmitteln oder auf einem sonstigen Produkt, bei dem es eine besondere Hygiene erforderlich ist.

13. Verwendung einer Transportkontrollschicht mit einer Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff (O_2) im Bereich von 100 bis 1000 (cm^3 bar) / (Tag m^2), vorzugsweise im Bereich von 500 bis 700 (cm^3 bar) / (Tag m^2) zum Herstellen eines Schichtmaterials nach einem der Ansprüche 1 bis 10.

5

14. Verwendung einer Transportkontrollschicht mit einer Gasdurchlässigkeit für Sauerstoff (O_2) im Bereich von 100 bis 1000 (cm^3 bar) / (Tag m^2), vorzugsweise im Bereich von 500 bis 700 (cm^3 bar) / (Tag m^2), zum Bedecken und/oder Einschließen eines bioziden Wirkstoffs, um dessen

10 Abgabe durch die Transportkontrollschicht hindurch in einer antimikrobiellen und nicht zytotoxischen Menge zu ermöglichen.

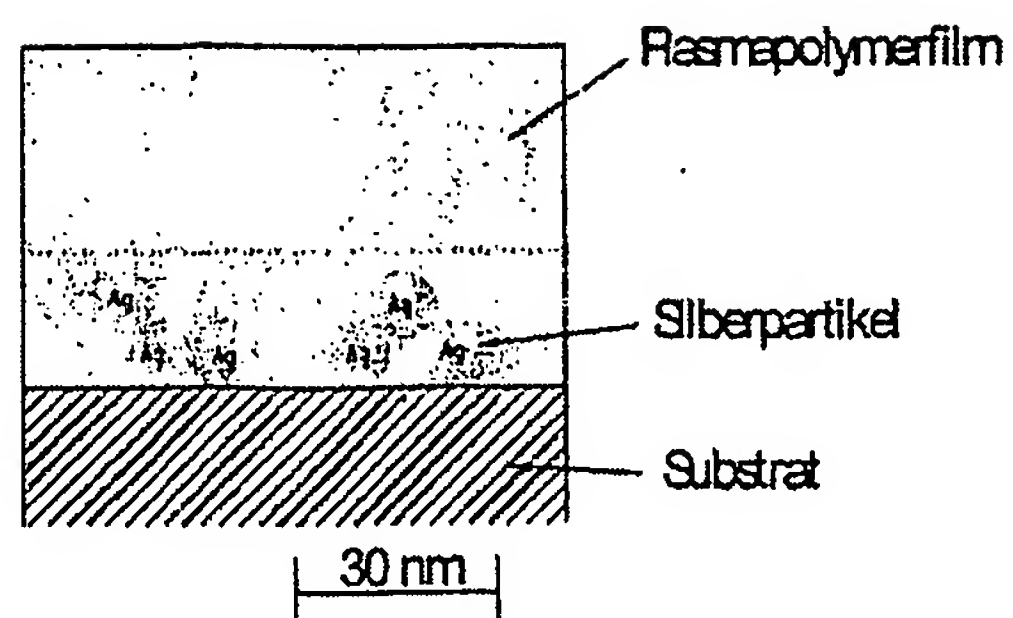


Fig. 1

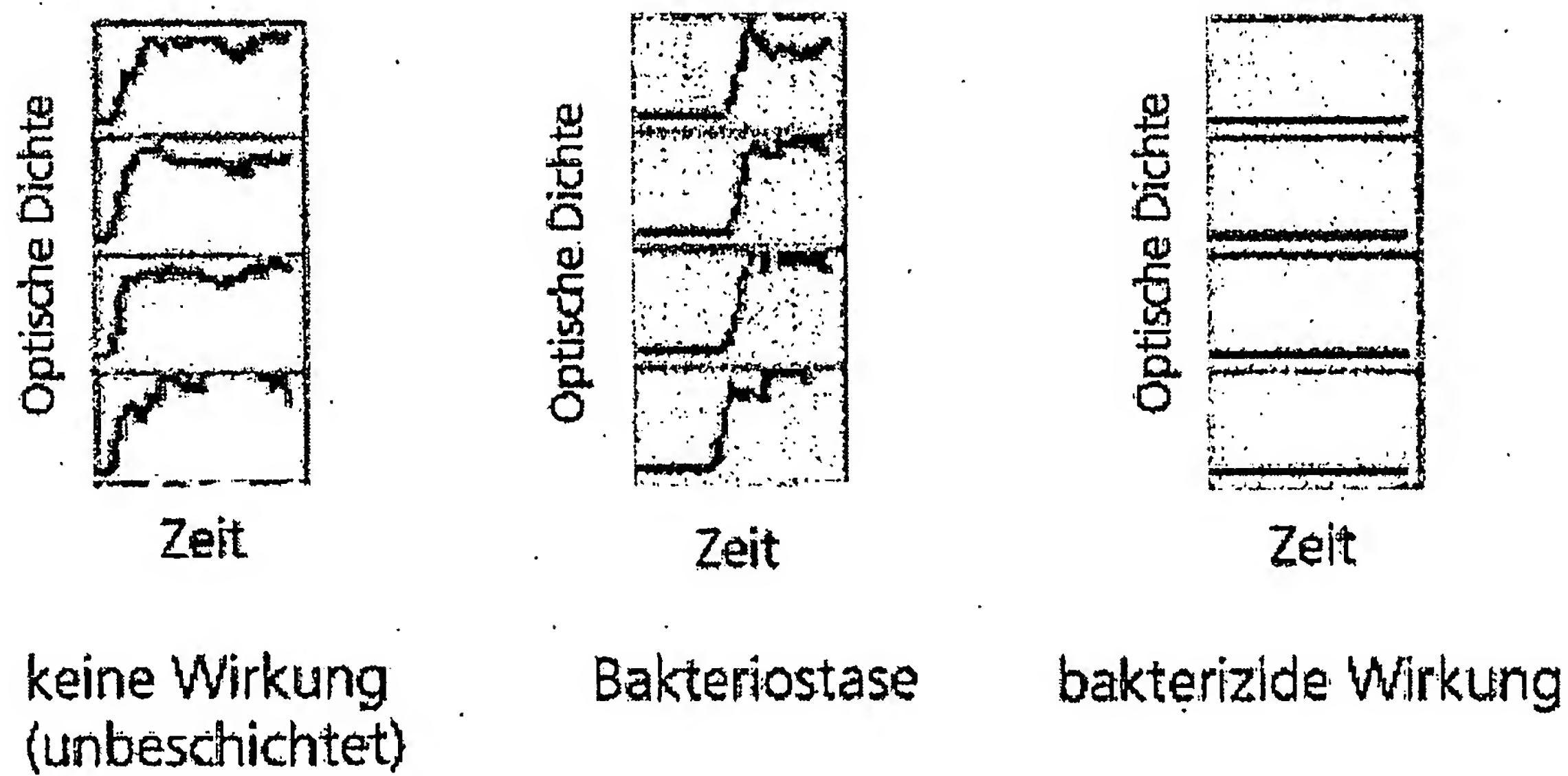


Fig. 2

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N25/26 A01N25/32 A01N59/16 A61L15/18 A61L15/46
A61L27/30 A61L27/54 A61L29/10 A61L29/16 A61L31/08
A61L31/16 C23C14/00 C23C16/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N A61L C23C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 595 750 A (JACOBSON ET AL) 21 January 1997 (1997-01-21) column 2, line 33 - line 55 column 3, line 65 - column 4, line 60 column 8, line 25 - line 33 claims 1,2	1-4, 7, 9, 10, 13
X	WO 85/02422 A1 (AVTEX FIBERS INC) 6 June 1985 (1985-06-06) page 2, line 4 - line 10 page 21, line 19 - page 22, line 15 claim 1	1, 2, 7, 11, 12
A	EP 0 328 421 A (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 16 August 1989 (1989-08-16) page 2, line 35 - line 55	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2005

Date of mailing of the international search report

04/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hars, J

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 570 944 A (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V) 24 November 1993 (1993-11-24) column 1, paragraph 1 example 2	1-14
A	----- US 2003/118664 A1 (TROGOLO JEFFREY A ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) paragraph '0002! -----	1-14

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5595750	A	21-01-1997	US 5180585 A	19-01-1993
			AU 4278593 A	15-08-1994
			WO 9415463 A1	21-07-1994
			US 5503840 A	02-04-1996
			US 5643592 A	01-07-1997
			AU 3441293 A	15-08-1994
			DE 69321139 D1	22-10-1998
			DE 69321139 T2	12-05-1999
			EP 0677989 A1	25-10-1995
			JP 8505858 T	25-06-1996
			WO 9415462 A1	21-07-1994
WO 8502422	A1	06-06-1985	AU 3391284 A	13-06-1985
			BR 8407197 A	05-11-1985
			DK 327585 A	18-07-1985
			EP 0163653 A1	11-12-1985
			ES 8609520 A1	16-12-1986
			FI 852791 A	16-07-1985
			HU 38684 A2	30-06-1986
			IT 1177366 B	26-08-1987
			JP 61500500 T	20-03-1986
			MC 1676 A	03-06-1986
			NO 852977 A	26-07-1985
			RO 92980 A1	30-11-1987
EP 0328421	A	16-08-1989	US 5019096 A	28-05-1991
			AT 88096 T	15-04-1993
			AU 2989589 A	17-08-1989
			AU 636767 B2	06-05-1993
			AU 7922991 A	03-10-1991
			CA 1341224 C	01-05-2001
			DE 68905939 D1	19-05-1993
			DE 68905939 T2	05-08-1993
			EP 0328421 A2	16-08-1989
			JP 2017071 A	22-01-1990
			JP 7090039 B	04-10-1995
			US 5133090 A	28-07-1992
			US 5616338 A	01-04-1997
EP 0570944	A	24-11-1993	DE 4216999 A1	25-11-1993
			DE 59308883 D1	24-09-1998
			EP 0570944 A1	24-11-1993
US 2003118664	A1	26-06-2003	CA 2470122 A1	10-07-2003
			EP 1456291 A1	15-09-2004
			WO 03055941 A1	10-07-2003

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A01N25/26 A01N25/32 A01N59/16 A61L15/18 A61L15/46
 A61L27/30 A61L27/54 A61L29/10 A61L29/16 A61L31/08
 A61L31/16 C23C14/00 C23C16/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A01N A61L C23C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 595 750 A (JACOBSON ET AL) 21. Januar 1997 (1997-01-21) Spalte 2, Zeile 33 - Zeile 55 Spalte 3, Zeile 65 - Spalte 4, Zeile 60 Spalte 8, Zeile 25 - Zeile 33 Ansprüche 1,2	1-4, 7, 9, 10, 13
X	WO 85/02422 A1 (AVTEX FIBERS INC) 6. Juni 1985 (1985-06-06) Seite 2, Zeile 4 - Zeile 10 Seite 21, Zeile 19 - Seite 22, Zeile 15 Anspruch 1	1, 2, 7, 11, 12
A	EP 0 328 421 A (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 16. August 1989 (1989-08-16) Seite 2, Zeile 35 - Zeile 55	1-14
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Januar 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/02/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hars, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 570 944 A (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG E.V) 24. November 1993 (1993-11-24) Spalte 1, Absatz 1 Beispiel 2	1-14
A	US 2003/118664 A1 (TROGOLO JEFFREY A ET AL) 26. Juni 2003 (2003-06-26) Absatz '0002!	1-14

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5595750	A	21-01-1997	US	5180585 A	19-01-1993
			AU	4278593 A	15-08-1994
			WO	9415463 A1	21-07-1994
			US	5503840 A	02-04-1996
			US	5643592 A	01-07-1997
			AU	3441293 A	15-08-1994
			DE	69321139 D1	22-10-1998
			DE	69321139 T2	12-05-1999
			EP	0677989 A1	25-10-1995
			JP	8505858 T	25-06-1996
			WO	9415462 A1	21-07-1994
WO 8502422	A1	06-06-1985	AU	3391284 A	13-06-1985
			BR	8407197 A	05-11-1985
			DK	327585 A	18-07-1985
			EP	0163653 A1	11-12-1985
			ES	8609520 A1	16-12-1986
			FI	852791 A	16-07-1985
			HU	38684 A2	30-06-1986
			IT	1177366 B	26-08-1987
			JP	61500500 T	20-03-1986
			MC	1676 A	03-06-1986
			NO	852977 A	26-07-1985
			RO	92980 A1	30-11-1987
EP 0328421	A	16-08-1989	US	5019096 A	28-05-1991
			AT	88096 T	15-04-1993
			AU	2989589 A	17-08-1989
			AU	636767 B2	06-05-1993
			AU	7922991 A	03-10-1991
			CA	1341224 C	01-05-2001
			DE	68905939 D1	19-05-1993
			DE	68905939 T2	05-08-1993
			EP	0328421 A2	16-08-1989
			JP	2017071 A	22-01-1990
			JP	7090039 B	04-10-1995
			US	5133090 A	28-07-1992
			US	5616338 A	01-04-1997
EP 0570944	A	24-11-1993	DE	4216999 A1	25-11-1993
			DE	59308883 D1	24-09-1998
			EP	0570944 A1	24-11-1993
US 2003118664	A1	26-06-2003	CA	2470122 A1	10-07-2003
			EP	1456291 A1	15-09-2004
			WO	03055941 A1	10-07-2003